

## Trabajo Fin de Grado

# O-N-acetilglucosaminación y disfunción del sistema de fosforilación oxidativa en el Alzheimer: relación y abordaje terapéutico

---

AUTORA:

Montserrat Rodríguez Lapuente

DIRECTORES:

Eldris Iglesias Huerta y Eduardo Ruiz Pesini



**Universidad**  
Zaragoza



**Facultad de Ciencias**  
**Universidad** Zaragoza

Departamento de Bioquímica y Biología Celular y Molecular

Facultad de Ciencias de la Universidad de Zaragoza

2019-2020

## **Agradecimientos**

Querría dar las gracias a mis tutores, Eduardo Ruiz Pesini y Eldris Iglesias Huerta, por sus consejos y guía en la elaboración de este trabajo, así como por la cálida acogida en su grupo de investigación durante los meses que pasé en su laboratorio. También agradecer al resto de doctorandas que forman parte de su grupo, por enseñarme a desenvolverme y hacerme sentir como una más, especialmente a Irene, Alba y Mouna.

Asimismo, me gustaría reconocer la ayuda del Ministerio de Educación y Formación Profesional, por la concesión de la Beca de Colaboración que me permitió iniciar un proyecto que, desafortunadamente, ha debido ser reorientado por la situación que hemos vivido este año.

Por último, gracias a mi familia, amigos y, muy especialmente, a Patricia, por acompañarme, siempre.

# Índice

Resumen.....	4
1. Antecedentes .....	5
1.1. Enfermedad de Alzheimer: placas $\beta$ -amiloides y ovillos neurofibrilares .....	5
1.2. Otras dinámicas alteradas en el alzhéimer: neuroinflamación, función mitocondrial y O-N-acetilglucosaminación .....	7
1.3. La necesidad de una perspectiva integradora .....	8
2. Objetivos .....	9
3. Metodología .....	9
4. Resultados y discusión .....	11
4.1. La O-N-acetilglucosaminación como sensor nutricional.....	11
4.1.1. La homeostasis OGT-OGA y su diálogo con la fosforilación.....	12
4.2. Alzhéimer y O-N-acetilglucosaminación .....	13
4.3. Alzhéimer y disfunción del sistema de fosforilación oxidativa .....	16
4.4. Relación entre el sistema de fosforilación oxidativa y la O-N-acetilglucosaminación y su papel en el alzhéimer.....	18
5. Conclusiones.....	22
Bibliografía .....	23
Anexo I: abreviaturas .....	29

## Resumen

La enfermedad de Alzheimer, actualmente sin tratamiento efectivo, sigue constituyendo un enigma más de un siglo tras su descubrimiento. Aunque sus dos manifestaciones distintivas, las placas amiloides y los ovillos neurofibrilares de tau, han sido ampliamente estudiadas, se desconocen las causas que subyacen a su aparición y provocan la neurodegeneración. En las últimas décadas, las investigaciones en este campo han arrojado nuevas perspectivas sobre su fisiopatología, apuntando a alteraciones celulares y metabólicas compartidas por los pacientes de alzhéimer: la alteración del metabolismo de glucosa y de la O-N-acetilglucosaminación (un tipo de O-glicosilación) y la disfunción mitocondrial. En primer lugar, hay evidencias sobre cómo el hipometabolismo cerebral de glucosa propicia un descenso en los niveles de O-N-acetilglucosaminación, y, con ello, favorece la agregación de tau y los péptidos  $\beta$ -amiloides. Por otra parte, se han detectado anomalías mitocondriales a nivel del sistema de fosforilación oxidativa (OXPHOS) que comprometen el metabolismo energético y el equilibrio redox celular y pueden ser acrecentadas por la presencia de los agregados proteicos. Aunque estas dos alteraciones han sido estudiadas fundamentalmente por separado, se plantea la posibilidad de que se estén influenciando mutuamente, y, que, en última instancia, la disfunción mitocondrial afecte profundamente a la O-N-acetilglucosaminación. Su conexión más relevante es la ruta de biosíntesis *de novo* de pirimidinas, cuya dependencia del sistema OXPHOS la hace especialmente vulnerable ante su disfunción. Un déficit de esta ruta tiene profundas consecuencias sobre la viabilidad neuronal, por lo que se propone un abordaje terapéutico que rescate las carencias derivadas.

### ABSTRACT

Alzheimer's Disease (AD), currently with no effective treatment, remains a conundrum after more than a century since its discovery. Although its two hallmarks, amyloid plaques and tau neurofibrillary tangles, have been widely studied, the causes triggering its appearance and producing neurodegeneration are unknown. In recent decades, research in this field has provided new perspectives on its pathophysiology, pointing to cellular and metabolic disturbances shared by AD patients: impaired glucose metabolism and O-GlcNAcylation (a type of O-glycosylation) and mitochondrial dysfunction. Firstly, there is evidence on how cerebral glucose hypometabolism promotes a decrease in O-GlcNAcylation levels, and, thus, boost the aggregation of tau and  $\beta$ -amyloid peptides. On the other hand, mitochondrial abnormalities at the oxidative phosphorylation system (OXPHOS) have been detected, compromising energy metabolism and cellular redox balance, and which can be increased by the presence of protein aggregates. Even though primarily these two disorders have been studied separately, the possibility they are mutually influencing each other is outlined, with mitochondrial dysfunction profoundly affecting O-GlcNAcylation. Its most relevant connection is the *de novo* pyrimidine biosynthesis pathway, whose dependence on the OXPHOS system makes it especially vulnerable to its dysfunction. A deficit in this route has profound consequences on neuronal viability, which is why a therapeutic approach is proposed to retrieve the resulting deficiencies.

## 1. Antecedentes

El alzhéimer, al igual que otras muchas enfermedades neurodegenerativas, constituye actualmente un caso abierto para la biomedicina y la biología molecular. Aunque conocemos sus **manifestaciones**, la causa subyacente sigue siendo un interrogante, pues se trata de una **enfermedad multifactorial**, en la que **no se ha detectado una causa genética** determinante, y en la que la influencia del **ambiente** parece ser especialmente relevante.

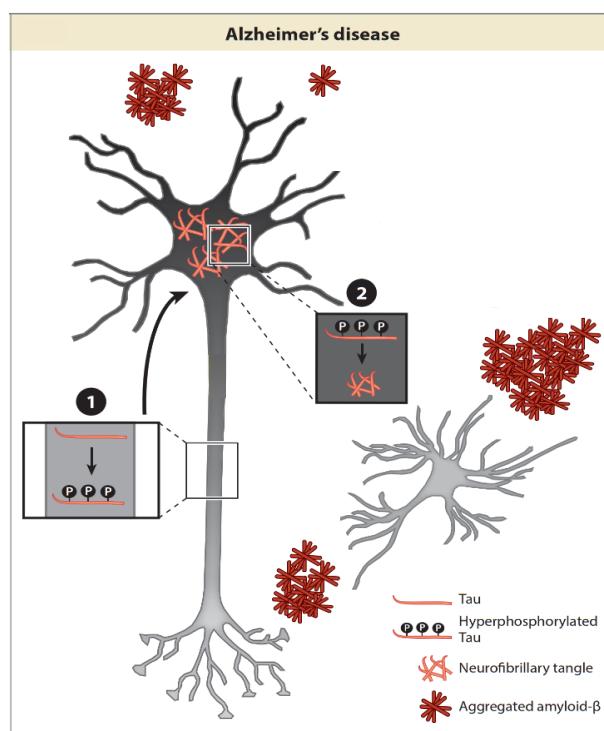
### 1.1. Enfermedad de Alzheimer: placas $\beta$ -amiloides y ovillos neurofibrilares

En este trabajo ahondaremos en los **mecanismos bioquímicos y celulares implicados en la enfermedad de Alzheimer**, la causa más común de demencia en el mundo (1). A pesar de que ha pasado más de un siglo desde su primera descripción por el neurólogo Alois Alzheimer (2), aún no existe ningún tratamiento efectivo contra ella (3), pues se desconoce qué la provoca. Se ha descrito un tipo de **alzhéimer temprano** (también llamado familiar) **asociado a tres genes** (de mayor a menor incidencia: por mutaciones en *PSEN1*, por mutaciones y duplicaciones de *APP*, y por mutaciones de *PSEN2*; genes cuya función desglosaremos más adelante), pero éste supone menos del 1% de todos los casos de la enfermedad (4). Para la **inmensa mayoría de los casos de alzhéimer** (alzhéimer esporádico) **no se ha determinado un origen genético directo**, aunque se estima que en torno al 70% de los factores causantes de la enfermedad son genéticos, mientras que hasta el 30% son ambientales. Se han llevado a cabo numerosos estudios GWAS (*Genome Wide Association Studies* o Estudios de Asociación del Genoma Completo) para la búsqueda de **polimorfismos** (5), principalmente SNPs (*Single Nucleotide Polimorphisms*, es decir, cambios de un solo nucleótido en la secuencia de un gen) que **aumenten la susceptibilidad** a sufrir este tipo de demencia. Aunque se han encontrado evidencias sobre ciertos genotipos, como la variante  $\epsilon 4$  del gen *APOE* (6), codificante para una proteína implicada en el transporte del colesterol, este tipo de estudios no son concluyentes, principalmente porque las **contribuciones genéticas que se encuentran son pequeñas y por sí solas no justifican el desarrollo de la enfermedad**.

Por ahora, lo que mejor se conoce del alzhéimer son sus **dos signos distintivos**: las **placas amiloides** y los **ovillos neurofibrilares** (*Figura 1*). Las placas amiloides consisten en **depósitos y agregados extracelulares de péptidos  $\beta$ -amiloides**, no funcionales, que reciben este nombre por la abundancia en láminas  $\beta$ , que le confiere su estructura desordenada (7). Estos péptidos tienen una longitud de unos 39-43 aminoácidos y provienen de la **escisión de** una proteína conocida como **proteína precursora amiloidea** (*APP*, *Amyloid Precursor Protein* o **A $\beta$ PP**; *Amyloid- $\beta$  Precursor Protein*), presente en diversos tejidos y cuya función es desconocida. Como se ha indicado con anterioridad, mutaciones y duplicaciones en este gen pueden ser responsables de un tipo de alzhéimer muy minoritario. Por otro lado, su **escisión** en péptidos  $\beta$ -amiloides la llevan a cabo dos enzimas,  **$\beta$  y  $\gamma$ -secretasa**, formadas por numerosas subunidades. En el caso de la  **$\gamma$ -secretasa**, su subunidad catalítica está compuesta por un tipo de proteínas transmembrana denominadas **presenilinas**, codificadas precisamente por los genes *PSEN1* y *PSEN2*, cuya mutación supone la otra causa de alzhéimer familiar. Gracias a estas observaciones, conocemos que tanto un **metabolismo alterado de la proteína precursora amiloidea** por las enzimas  $\beta$  y  $\gamma$ -secretasa, como su **síntesis en exceso o con alteraciones** en su secuencia, pueden provocar la aparición de la enfermedad. Aunque no se conocen exactamente los mecanismos por los que estos **agregados  $\beta$ -amiloides resultan neurotóxicos**, se cree que entran en juego

**reacciones inflamatorias** ante la interacción con la membrana celular, causando la alteración de la misma y que, por otro lado, estimulan la **disfunción mitocondrial** y la inducción de la **producción de especies reactivas de oxígeno** (8). Recientemente, se ha sugerido, además, que los **péptidos amiloides pueden tener un comportamiento priónico**, algo que resulta especialmente preocupante, pues la formación de agregados  $\beta$ -amiloides podría transmitirse al poner en contacto un tejido sano con otro enfermo (9), aunque es algo que requiere más investigación. Con todas estas evidencias, inicialmente se asumió que el origen de la enfermedad de Alzheimer radicaba el metabolismo anormal de los péptidos  $\beta$ -amiloides. No obstante, la “hipótesis amiloide” se ha desmontado con el tiempo. Aunque las **placas amiloides son un punto central** en la patología, por sí solas no son suficientes para causarla (10).

La segunda lesión característica que se observa en el cerebro con alzhéimer son los **ovillos neurofibrilares** (11). Se trata de **inclusiones o depósitos intracitoplasmáticos** de la **proteína tau**, una proteína asociada a microtúbulos codificada por el gen *MAPT* (*Microtubule-Associated Protein Tau*). En condiciones normales, tau actúa **estabilizando y garantizando el correcto ensamblaje de los microtúbulos** neuronales, principalmente en axones, por lo que se ha propuesto que podría estar regulando también el transporte a través de los mismos (7,12). Sin embargo, cuando está **hiperfosforilada**, tau se encuentra formando **agregados**, en primer lugar en forma de **filamentos helicoidales pareados** (PHF, *Paired Helical Filaments*), que dan lugar posteriormente a los **ovillos neurofibrilares**, ambos **neurotóxicos** (12,13). Además, la **forma hiperfosforilada de tau tiene efectos citotóxicos** previos a la agregación, tales como la **disrupción de los microtúbulos** (12,14), y la **alteración del metabolismo** y la **dinámica mitocondrial**, **aumentando la producción de especies reactivas de oxígeno** y los daños por las mismas. Este rasgo es típico del alzhéimer y otras patologías neurodegenerativas que cursan con el depósito de tau hiperfosforilada (“tauopatías”), como la demencia frontotemporal (DFT), la segunda causa de demencia más común por detrás del alzhéimer (7,15,16).



**Figura 1. Representación de las dos lesiones características en el alzhéimer, los agregados  $\beta$ -amiloides (*aggregated amyloid- $\beta$* , en rojo) extracelulares y los ovillos neurofibrilares (*neurofibrillary tangle*, en rojo claro) intracelulares. Los números 1 y 2 muestran los dos pasos que llevan a la formación de los ovillos neurofibrilares: la hiperfosforilación de tau (1) y su agregación en el soma neuronal (2). Al lado de la neurona afectada, se observa también una célula de la glía, que no contribuye a la síntesis de los agregados. Adaptado de (12).**

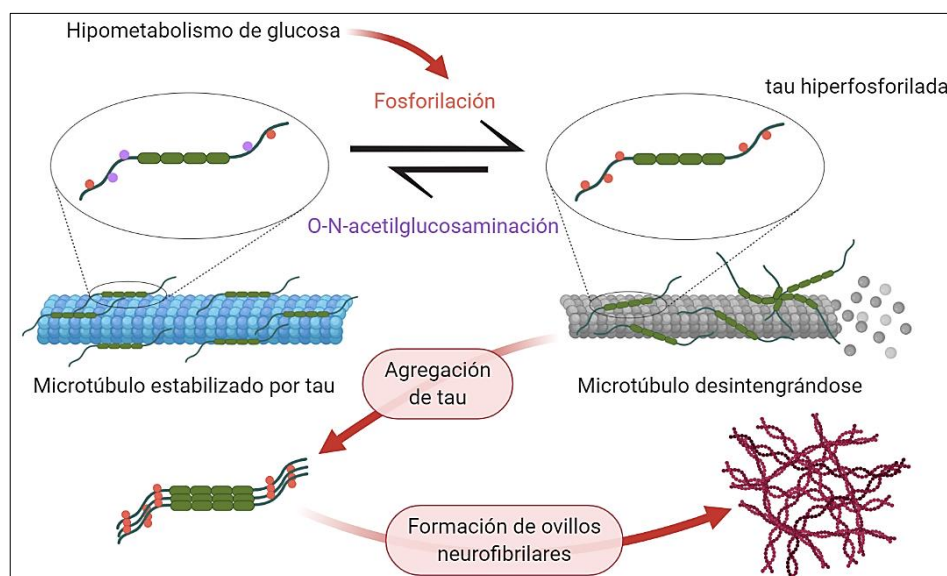
## 1.2. Otras dinámicas alteradas en el alzhéimer: neuroinflamación, función mitocondrial y O-N-acetilglucosaminación

Además de estas dos lesiones, se produce la **activación de la microglía y astrocitos**, células implicadas en la respuesta neuroinmune, lo que genera un proceso conocido como **neuroinflamación**, una respuesta inflamatoria ante el daño del tejido neuronal, que cursa con la liberación de citoquinas y diversos agentes que pueden actuar como neurotóxicos. Si bien se trata de un mecanismo fisiológico cuyo papel es la reparación tisular, cuando esta respuesta es excesiva y se cronifica, puede empeorar la neurodegeneración, incluso induciendo la deposición de péptidos  $\beta$ -amiloides (17). Así pues, se establece un **círculo vicioso**: la deposición de péptidos  $\beta$ -amiloides y la formación de ovillos neurofibrilares de tau activan la respuesta inflamatoria ante el daño tisular, y, a su vez, el ambiente inflamatorio potencia la formación de estos agregados, contribuyendo al avance de la enfermedad.

Por otro lado, al igual que otras muchas enfermedades neurodegenerativas como el párkinson (15), **el alzhéimer presenta alteraciones mitocondriales**, y, aunque hasta ahora las hemos presentado como la consecuencia de las manifestaciones ya mencionadas, lo cierto es que se plantea la posibilidad de que la **mitocondria juegue un papel clave en el origen de la enfermedad** (8,18). Esta hipótesis apunta, entre otros aspectos, a la **alteración del DNA mitocondrial** y ciertos componentes de la **cadena de fosforilación oxidativa (sistema OXPHOS)** como causas del metabolismo alterado de péptidos  $\beta$ -amiloides y de la proteína tau. Otros agentes causales relevantes son las **especies reactivas de oxígeno**, que no sólo son responsables del llamado “**estrés oxidativo**”. En condiciones fisiológicas, desempeñan una importante función como segundos mensajeros y señalizadores celulares, modulando enzimas como quinasas y fosfatasa en diversas vías de transducción de señal (MAPK, JAK/STAT,...), por lo que su desbalance resulta perjudicial no sólo por la **liberación de radicales libres** sino también por la **desregulación de procesos celulares** básicos (8,15).

Por otro lado, el **metabolismo alterado de glucosa** también se contempla como un posible origen de la enfermedad. Con el **envejecimiento**, se produce una alteración del metabolismo de la glucosa en el cerebro, que se ve agravada en el alzhéimer y otras enfermedades neurodegenerativas (19), habiéndose encontrado, de hecho, similitudes entre la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus (20). Esta alteración conlleva la **reducción del metabolismo de glucosa** en el cerebro, y, entre otros efectos, provoca una **disminución** en un tipo de **modificación postraducciona** muy relevante: la **O-N-acetilglucosaminación**, consistente en la introducción de residuos de N-acetilglucosamina (*GlcNAc*) en el grupo OH de la cadena lateral de los aminoácidos serina (Ser) o treonina (Thr) de proteínas (21). La importancia de la alteración en sus niveles celulares recae en el hecho de que, por un lado, **actúa como un sensor del estado nutricional y de estado oxidativo celular** (22); y, por otro, en que existe una **comunicación cruzada entre la fosforilación de proteínas y su O-N-acetilglucosaminación** (23), clave para la regulación de múltiples proteínas celulares, cuya actividad depende de la proporción entre ambas modificaciones postraduccionales. Entre estas proteínas se encuentran, precisamente, **tau y APP**. Si bien no se han determinado los efectos de la O-N-acetilglucosaminación de APP, las proteínas responsables de esta modificación postraducciona también actúan sobre enzimas implicadas en su metabolismo, de manera que, ante un **menor estado de O-N-acetilglucosaminación**, se favorece el procesamiento de APP que deriva en la **formación de depósitos  $\beta$ -amiloides** (24,25). Por otro lado, algunos estudios recogen cómo un **estado de alta**

**O-N-acetilglucosaminación** en el cerebro puede **disminuir la hiperfosforilación de tau**, altamente relacionada con su agregación en forma de ovillos neurofibrilares (19,25), situación que también ha sido observada a la inversa (*Figura 2*). De esta manera, la **O-N-acetilglucosaminación** tiene un **efecto neuroprotector** (26), y, dado que en el cerebro con alzhéimer se ha detectado una disminución en sus niveles, esto puede acercarnos a la comprensión de su patogénesis.



**Figura 2. Alteración del metabolismo de glucosa y agregación de tau en el alzhéimer.** La disminución del metabolismo de glucosa provoca el descenso de la O-N-acetilglucosaminación de tau, propiciando su hiperfosforilación y su agregación, primero como filamentos helicoidales pareados y posteriormente en forma de ovillos neurofibrilares que resultan neurotóxicos. Derivado de su hiperfosforilación, también se produce el desensamblado de microtúbulos, que también presenta toxicidad, previa a la formación de agregados.

Por último, existe una posible **conexión entre la alteración mitocondrial** observada en el alzhéimer y otras enfermedades neurodegenerativas y la **O-N-acetilglucosaminación**, a través del **sistema OXPHOS**. Este no sólo produce ATP, sino que resulta esencial en la **ruta de síntesis de novo de pirimidinas** (27,28). Esta ruta está ligada a la O-N-acetilglucosaminación, pues es necesaria la presencia de **uridina** para formar el precursor UDP-N-acetilglucosamina que permite introducir la modificación en las proteínas. Esta hipótesis no sólo aporta una nueva fuente para la alteración de la O-N-acetilglucosaminación observada en el alzhéimer, sino que podría proporcionar nuevas vías de tratamiento (29).

### 1.3. La necesidad de una perspectiva integradora

Así pues, son numerosos los factores que contribuyen a la aparición del alzhéimer y es **necesaria una visión global que los integre** para poder comprender su etiología, algo especialmente acuciante dado que no se conoce una cura o siquiera un tratamiento efectivo.

Por ello, en un intento de ofrecer una perspectiva amplia y completa sobre estos mecanismos moleculares y celulares que subyacen al alzhéimer, vamos a profundizar en la **alteración de la función mitocondrial** y la **O-N-acetilglucosaminación** y sus implicaciones en las manifestaciones clave de la enfermedad, como son la agregación de péptidos  $\beta$ -amiloides y la proteína tau; así



como en la relación entre ambas alteraciones, conexión que se establece por la ruta de **biosíntesis *de novo* de pirimidinas**.

## 2. Objetivos

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- **Realizar una revisión bibliográfica** sobre el papel de la **O-N-acetilglucosaminación** y la **disfunción del sistema OXPHOS** en la aparición del alzhéimer.
- Analizar si el **desbalance en la función mitocondrial** y la subsecuente deficiencia en la **biosíntesis *de novo* de pirimidinas** pueden ser la causa de la alteración en la O-N-acetilglucosaminación que acompaña al alzhéimer.
- Evaluar un **nuevo abordaje terapéutico** en base a esto último.

## 3. Metodología

Con el objeto de llevar a cabo la revisión bibliográfica se ha hecho uso de los buscadores **Pubmed** y **Web Of Science**, cuyos resultados se resumen en la *Tabla 1*. Para la selección (especialmente en aquellas búsquedas con un alto número de resultados) se procuró primar el **contenido actualizado y pertinente** para este estudio, que incluyera **perspectivas ómicas** y que estuviera publicado en revistas de **mayor calidad**. Esta última se ha determinado por el Índice de Impacto, que puede consultarse en la **herramienta de análisis del Journal Citation Report®** proporcionada por la Fundación Española para la Ciencia y la Tecnología (<https://www.recursoscientificos.fecyt.es/servicios/indices-de-impacto>). Entre las dos bases de datos empleadas no se han observado diferencias significativas, aunque Web Of Science permite más fácilmente las búsquedas personalizadas. En cualquier caso, se han localizado artículos distintos para las mismas búsquedas, diversificando así la información obtenida y sus fuentes.

Fue también necesaria la consulta en numerosas **bases de datos** más **específicas**, tanto primarias como secundarias, que se recogen en la *Tabla 2*. Así mismo, se hizo uso de las referencias incluidas en las revisiones, artículos o bases de datos consultadas para hallar bibliografía que no hubiera sido encontrada anteriormente y permitiera profundizar en determinados aspectos. En este sentido, se sumaron **15** artículos con un enfoque más concreto que aquellos seleccionados inicialmente.

Además de la búsqueda bibliográfica propia, se emplearon materiales aportados por el Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Celular de la Universidad de Zaragoza, que comprenden **5** artículos publicados, el libro “Del genoma mitocondrial a la enfermedad” del Dr. Julio Montoya Villarroya, catedrático de Bioquímica y Biología Molecular; así como la visualización de resultados propios aún no publicados.

Para la organización de toda la información recogida y su introducción por medio de citas y bibliografía en el presente documento, se hizo uso del gestor bibliográfico **Mendeley** en su versión de escritorio (Mendeley Desktop). En cuanto a la realización de figuras y esquemas propios, se han empleado fundamentalmente la plataforma online BioRender (<https://biorender.com/>).

Pubmed			
Términos y operadores	Limitador	Resultados	Selección
Pathogenesis AND Alzheimer's disease	Tipo: review Tiempo: últimos 10 años	7.093	7
Neurodegeneration AND (glycosylation OR O-GlcNAcylation OR O-GlcNAc)	Tiempo: últimos 10 años	171	15
(tau OR tauopathies) AND neurodegeneration	Tipo: review Tiempo: últimos 10 años	1.754	6
tau AND (O-GlcNAcylation OR O-GlcNAc OR OGA)	Tiempo: últimos 10 años	71	4
(neurodegeneration OR alzheimer) AND (OXPHOS dysfunction OR mitochondrial defects)	Tiempo: últimos 10 años	773	9
(O-GlcNAc OR O-GlcNAcylation OR OGA) AND mitochondria	Tiempo: últimos 10 años	65	4
(O-GlcNAc OR O-GlcNAcylation) AND oxidative phosphorylation)	-	47	6
(Alzheimer OR neurodegeneration) AND (pyrimidine OR uridine)	Tiempo: últimos 10 años	564	5
OXPHOS AND pyrimidines	Tiempo: últimos 10 años	30	1
(O-GlcNAc OR O-GlcNAcylation) AND (pyrimidines OR uridine)	Tiempo: últimos 10 años	91	2
OXPHOS AND pyrimidines AND (O-GlcNAc OR OGA)	-	0	0
Web of Science			
Términos y operadores	Limitador	Resultados	Selección
Pathogenesis AND Alzheimer's disease [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tipo: review Tiempo: últimos 10 años	2.218	6
(neurodegeneration OR alzheimer) AND (OXPHOS dysfunction OR mitochondrial defects) [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tiempo: últimos 10 años	719	3
(O-GlcNAc OR O-GlcNAcylation OR OGA) AND mitochondria [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tiempo: últimos 10 años	82	3
(O-GlcNAc OR O-GlcNAcylation) AND oxidative phosphorylation) [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tiempo: últimos 10 años	93	2
(Alzheimer OR neurodegeneration) AND (pyrimidine OR uridine) [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tiempo: últimos 10 años	159	3
OXPHOS AND pyrimidines AND (O-GlcNAc OR OGA) [Campo de búsqueda: <i>topic</i> ]	Tiempo: últimos 10 años	0	0
Número total			76

**Tabla 1. Recopilación de los datos de la búsqueda efectuada en Pubmed y Web of Science.** De izquierda a derecha se recogen: los términos y operadores empleados (campo de búsqueda general), los filtros para restringir la búsqueda, el número total de resultados y aquellos seleccionados. Así mismo, se incluye el recuento total de los materiales recopilados mediante este sistema.

Base de datos	Descriptores	Resultados	Datos recopilados
GenBank	OGA	9.094	Información disponible sobre los genes <i>OGA</i> y <i>OGT</i> de <i>Homo sapiens</i>
	OGT	164.074	
Ensembl	OGA Species: human	32	Información disponible en las entradas " <i>OGA (human gene)</i> " y " <i>OGT (human gene)</i> "
	OGT Species: human	44	
UniProtKB	OGA	1	Información disponible sobre las proteínas OGA y OGT
	OGT	1	
OMIM	Alzheimer's disease	8.393	Información disponible en la entrada general para " <i>Alzheimer disease, AD</i> "
Orphanet	Alzheimer	3	Información disponible sobre " <i>Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease</i> "
GWAS Catalogue	OGA	4	Información disponible en la entrada " <i>OGA (gene)</i> "
GTExPortal	MGEA5	1	Información disponible sobre expresión en las entradas " <i>MGEA5</i> " y " <i>OGT</i> "
	OGT	1	
Expression Atlas	Gene: OGA Species: <i>Homo sapiens</i>	1	Información disponible en la entrada " <i>OGA</i> " y en tres estudios concretos sobre la expresión del gen (dos de proteómica y uno de transcriptómica)
STRING	Protein name: OGA Organism: <i>H. sapiens</i>	1	Información disponible sobre interacciones entre proteínas en la entrada para la proteína OGA (" <i>MGEA5</i> ")
BioGrid	OGA Organism: <i>H. sapiens</i>	1	

**Tabla 2. Recopilación de los datos de las búsquedas efectuadas en distintas bases de datos especializadas.** De izquierda a derecha se recogen: la base consultada, los descriptores empleados, el número total de resultados y la información recogida.

## 4. Resultados y discusión

A continuación, se recogen los resultados de la búsqueda de información y las conclusiones que podemos extraer de ellos.

### 4.1. La O-N-acetilglucosaminación como sensor nutricional

Antes de poder abordar su relación con el alzhéimer, debemos comprender el papel fisiológico de la O-N-acetilglucosaminación. Como hemos explicado previamente, esta modificación postraduccional consiste en la **adición de N-acetilglucosamina en un residuo de serina (Ser) o treonina (Thr)** de proteínas localizadas en el interior celular, principalmente en el citoplasma y el núcleo, aunque también en la mitocondria (30,31). Es introducida por la O-N-acetilglucosamina transferasa u **OGT**, que cuenta con una isoforma mitocondrial (mOGT) (32–34), y eliminada por la O-N-acetilglucosaminasa u **OGA** (35–37) (también conocida como MGEA5).

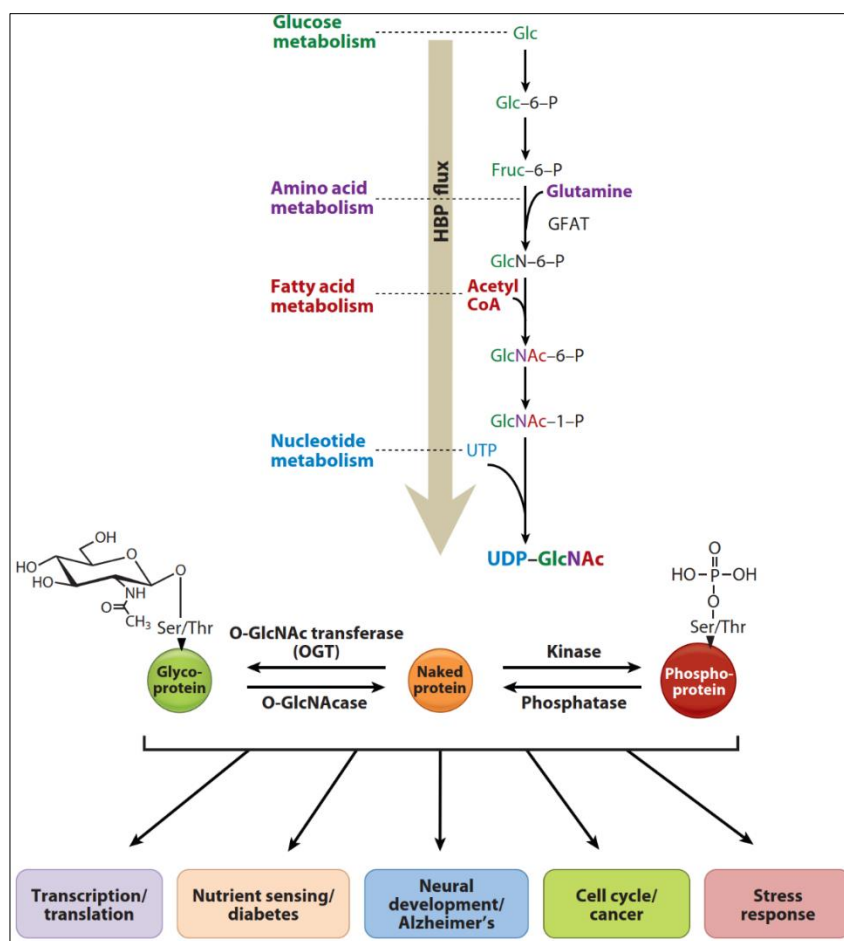
A diferencia de otras formas de glicosilación, la O-N-acetilglucosaminación **no implica la formación de glicanos o cadenas de oligosacáridos** en las membranas y en proteínas de membrana, sino que consiste en la adición de **un único residuo de N-acetilglucosamina** sobre las proteínas. Actualmente se conocen ya más de 4.000 proteínas O-N-acetilglucosaminadas (38), lo que pone de manifiesto su relevancia. Mediante esta modificación, la célula controla procesos vitales como la **respuesta a insulina** y el metabolismo de glucosa, la **función mitocondrial**, la **coordinación de respuestas a estrés** (39), el **ciclo celular**, la **transcripción** de numerosos genes e incluso la **apoptosis** (40) y degradación de proteínas (41,42), todo ello en calidad de **sensor del estado nutricional de la célula** (23,24,39). Se ha observado, por ejemplo, que los niveles globales de O-N-acetilglucosaminación se ven aumentados ante situaciones de hipoxia, de shock térmico y ante la respuesta a proteínas desplegadas (39). Su rol como sensor energético proviene principalmente de la estrecha relación de la O-N-acetilglucosaminación con la **ruta de biosíntesis de hexosaminas** (Figura 3). La enzima OGT introduce la modificación a partir de **UDP-N-acetilglucosamina**, molécula que se forma en esta vía metabólica, caracterizada por depender directamente de la presencia de glucosa en el interior celular. De hecho, se estima que la célula destina entre un 2 y un 5% de la glucosa intracelular a la ruta (23). Además de ser esencial el papel de la glucosa, también es necesaria la participación del metabolismo del nitrógeno, de bases nitrogenadas y de ácidos grasos para poder completar la ruta.

Por todo ello, su **alteración se relaciona con patologías** tan diversas como la **diabetes** (43), el **cáncer** (24,44) o el **alzhéimer** (19), en el que nos centraremos más adelante.

#### 4.1.1. La homeostasis OGT-OGA y su diálogo con la fosforilación

Una de las características más relevantes de OGT y OGA es su **alta expresión en el cerebro** (45–48), algo esperable, pues se estima que el 40% de todas las proteínas neurales y el **19% de las proteínas del sinaptosoma** están **O-N-acetilglucosaminadas** (19). En el **tejido nervioso**, la modificación con O-N-acetilglucosaminación permite regular eventos tan esenciales como el **desarrollo neuronal** (49) y el **tráfico mitocondrial** en función de la disponibilidad de glucosa (30).

No obstante, los niveles de O-N-acetilglucosaminación no sólo dependen de la presencia de glucosa, sino también de las actividades de **OGT y OGA**. Estas enzimas **actúan coordinadamente** y están altamente reguladas, tanto a **nivel transcripcional en función del estado de N-acetilglucosaminación de la célula** (50), como por su propia **modificación postraducciona**l. En determinadas situaciones, OGT y OGA se localizan formando complejos transitorios **junto con quinasas y fosfatasas** (22,51–53). Dado que no establecen ciclos fútiles, es lógico proponer que su **actividad catalítica está regulada por su fosforilación**, ya sea por las propias quinasas del complejo o por otras con las que se asocien transitoriamente (54). Esta característica no hace sino evidenciar la **estrecha relación que existe entre la O-N-acetilglucosaminación y la fosforilación** (Figura 3), dos modificaciones postraduccionales que establecen una especie de **equilibrio** o feedback negativo sobre la otra (23,49). La comunicación se produce mediante la O-N-acetilglucosaminación de quinasas y fosfatasas implicadas en distintas vías de señalización, la fosforilación de OGT y OGA y la modificación de sus sustratos. En este sentido, se han propuesto mecanismos como la **competencia entre ambas modificaciones por el mismo sitio** (recordemos que la O-N-acetilglucosaminación tiene lugar en residuos de Ser/Thr, al igual que la principal forma de fosforilación), la **introducción de la modificación en sitios muy próximos**



**Figura 3. O-N-acetilglucosaminación como sensor nutricional.** Se observa la relación directa entre la ruta de biosíntesis de hexosaminas (representada por la flecha “HBP flux”), necesaria para la producción del sustrato de OGT (UDP-N-acetilglucosamina), y la disponibilidad de glucosa. Así mismo, es necesaria la participación del metabolismo de aminoácidos, nucleótidos y de ácidos grasos para completar la ruta, evidenciando su papel como sensor energético. Se refleja también el equilibrio que establece con la fosforilación y, en la parte inferior de la gráfica, se recogen las implicaciones de ese equilibrio, a distintos niveles: de transcripción/traducción, como sensor nutricional, en el desarrollo neuronal, el ciclo celular o la respuesta a estrés. La alteración de la O-N-acetilglucosaminación, por tanto, ha sido ligada a numerosas patologías, como la diabetes, el cáncer o el alzhéimer. (49).

o la **coexistencia de ambas**, propiciando cambios en la estructura o función proteica. Estas hipótesis parecen bastante sólidas, pues hasta la fecha, todas las proteínas susceptibles de ser O-N-acetilglucosaminadas, lo son también de ser fosforiladas (23).

La **homeostasis entre estas dos modificaciones postraduccionales** es, por tanto, **esencial para el correcto funcionamiento celular** y, debido a la alta presencia de esta modificación en el cerebro, su alteración puede encontrarse en la base del desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer.

#### 4.2. Alzhéimer y O-N-acetilglucosaminación

Desde hace décadas se conoce que el alzhéimer cursa con la **alteración del metabolismo de glucosa** en el cerebro, incluso en etapas muy tempranas de la enfermedad. De hecho, la **diabetes es un factor de riesgo** para el desarrollo de alzhéimer (55) y, aunque pueda parecer

anti-intuitivo, en múltiples estudios se apunta a la **hipoglucemia** como la explicación de esta relación.

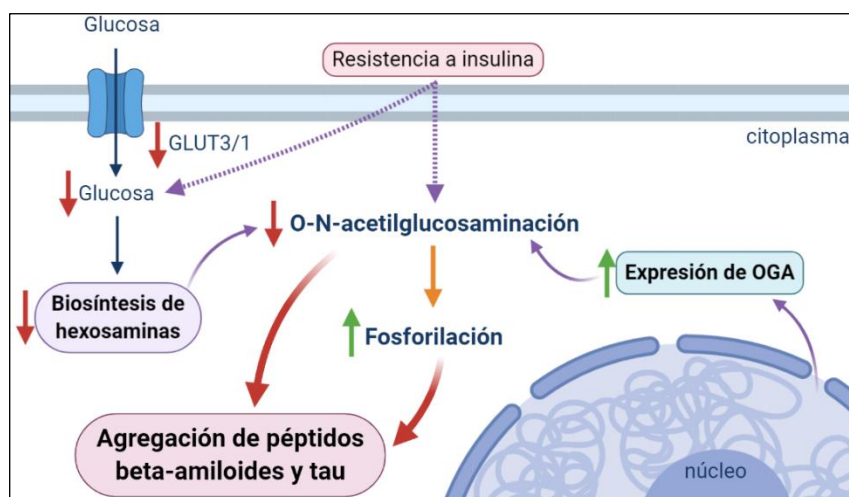
En las áreas del cerebro enfermas, la expresión de **transportadores de glucosa** (GLUT3 y GLUT1 principalmente) **disminuye sustancialmente** (56), al igual que el metabolismo de glucosa, que se ve reducido hasta en un 44% (57,58). El **hipometabolismo de glucosa** permite explicar que, aunque los niveles de O-N-acetilglicosilación se vean incrementados a medida que el individuo envejece (59), en la enfermedad de Alzheimer se produzca una **disminución en los niveles globales de O-N-acetilglicosilación en el cerebro** (60). Como hemos comentado, la O-N-acetilglucosaminación funciona como un sensor de la disponibilidad de glucosa, y una disminución de la misma repercute en el flujo de biosíntesis de hexosaminas. El descenso en los niveles de O-N-acetilglucosaminación ha sido detectado tanto en muestras de pacientes (57) como en modelos animales (61), aunque no está libre de controversia, pues hay estudios que revelan la situación opuesta (62,63). La discrepancia podría surgir por el estudio de áreas distintas en el cerebro, el tipo de muestras y el sistema de análisis empleado. Al fin y al cabo, la detección y cuantificación de las modificaciones postraduccionales sigue siendo un proceso difícil y poco eficiente, y esta contradicción no hace sino poner de manifiesto la **necesidad de más investigación** en este aspecto.

A pesar de ello, hay más evidencias que apoyan la relación entre la disminución en la O-N-acetilglucosaminación y el alzhéimer. La **resistencia a insulina** típica de la diabetes tipo 2 **correlaciona con la disminución de la O-N-acetilglucosaminación**, por medio de una señalización intracelular deficiente en la vía insulina-PI3K-Akt (58); y, de hecho, la propia OGT juega un papel muy relevante en la respuesta celular a insulina (43), lo que podría explicar cómo la **diabetes reduce esta modificación postraduccional** en el cerebro y predispone a padecer alzhéimer. Por otra parte, se ha descubierto que el **incremento de la O-N-acetilglucosaminación tiene un efecto neuroprotector en el cerebro con alzhéimer**, reduciendo la neurotoxicidad de los péptidos  $\beta$ -amiloides y la agregación de tau (19), con lo cual, no parece coherente que los niveles de esta modificación estén elevados en la enfermedad.

Además del metabolismo reducido de glucosa, otro de los **principales efectores en la disminución de la O-N-acetilglucosaminación es OGA**. Numerosos estudios han **analizado su expresión en el cerebro** con alzhéimer (64,65), en un intento de esclarecer este papel. En varios de ellos se ha observado **que los niveles de OGA están elevados** (19,23,25), acorde con los **niveles disminuidos de la modificación**. No obstante, uno de los estudios que detectó el incremento de la O-N-acetilglucosaminación en el alzhéimer, encontró que la actividad de OGA estaba disminuida en la misma región cerebral (21), algo que coincide con sus propios resultados pero se contrapone a los descubrimientos de la mayoría de los estudios en este campo. A este respecto, los propios autores manifiestan la necesidad de que los protocolos en el estudio de la O-N-acetilglucosaminación se estandaricen entre laboratorios y de realizar más ensayos para dilucidar el papel real de OGA en el alzhéimer.

En definitiva, hay **evidencia suficiente** que respalda la conexión entre los **niveles disminuidos de O-N-acetilglucosaminación y el alzhéimer** (*Figura 4*), en especial al analizar los efectos de esta disminución en las protagonistas de la enfermedad: tau y APP.

En el caso de tau, se han detectado **hasta 12 posibles sitios de O-N-acetilglucosaminación** (66), de los cuales 5 han sido mapeados y son, de hecho, **competidores con la fosforilación** (67,68). De esta manera, la **disminución de la O-N-acetilglucosaminación provoca un aumento de su**



**Figura 4. Factores que disminuyen la O-N-acetilglucosaminación en el cerebro con Alzheimer.** La disminución de la captación de glucosa por la resistencia a insulina (asociada en muchos casos a la aparición del Alzheimer) y una menor expresión de transportadores GLUT3 y GLUT1 (ambas causantes del hipometabolismo de glucosa), reduce el flujo en la ruta de biosíntesis de hexosaminas, lo que reduce la O-N-acetilglucosaminación. La resistencia a insulina, además, puede actuar directamente sobre la O-N-acetilglucosaminación, dado que OGT participa en su señalización. A su vez, la sobreexpresión de OGA causa la eliminación en exceso de esta modificación. Finalmente, el desbalance de la O-N-acetilglucosaminación lleva al aumento descompensado de la fosforilación de numerosas proteínas celulares y la formación de agregados proteicos, tanto de péptidos  $\beta$ -amiloides como de tau.

**fosforilación** (25,69–71) y, como se ha explicado, **la hiperfosforilación de tau correlaciona** con la formación de los **ovillos neurofibrilares** intracelulares característicos del Alzheimer, precediéndola (70). No obstante, no se puede afirmar que la hiperfosforilación sea el agente causal de la agregación de tau, pues la fosforilación en determinados sitios de su estructura puede resultar protectora contra esta agregación (12). Además, los patrones de hiperfosforilación de tau típicos de los filamentos helicoidales pareados (PHF) observados en el Alzheimer también aparecen *in vivo* tanto en animales que hibernan (72) como ante la administración de anestesia (73), sin generar agregación y totalmente reversibles una vez se vuelve a la normalidad. Sin embargo, aunque por sí sola la **hiperfosforilación de tau no es suficiente para causar su agregación, sí puede acelerarla** o propiciarla, probablemente al separar la proteína de los microtúbulos (14) y exponer ciertas regiones propensas a la agregación (12,74). De hecho, por medio de distintos experimentos, como la generación de modelos animales knock-out para OGT (66), con reducción del metabolismo de glucosa (71) o mediante el uso de inhibidores de OGT (75), se ha comprobado que **la inhibición de la O-N-acetilglucosaminación** lleva, inequívocamente, **al incremento de la fosforilación de tau** y a la agregación de la misma.

**APP también sufre esta modificación** con efectos desconocidos (57), aunque sí se conocen las consecuencias de la O-N-acetilglucosaminación sobre su procesamiento. La escisión de APP está regulada por las proteínas  $\alpha$ -,  $\beta$ - y  $\gamma$ -secretasa: cuando el procesamiento se lleva a cabo por la  $\alpha$ - y  $\gamma$ -secretasa, se producen péptidos solubles, mientras que el corte por la  $\beta$ - y la  $\gamma$ -secretasa provoca la aparición de los agregados  $\beta$ -amiloides (70). La **subunidad catalítica de la  $\gamma$ -secretasa** (Presenilin-2, PSEN2) **interacciona con OGA** (51,52), de forma que la **inhibición de OGA reduce**



los niveles de agregados  $\beta$ -amiloides y su neurotoxicidad por medio de la **O-N-acetilglucosaminación de la  $\gamma$ -secretasa** (25,70).

En vistas de estos resultados, la **O-N-acetilglucosaminación ha adquirido un nuevo estatus como posible diana para el tratamiento del alzhéimer**, y son varios los estudios que se han realizado en esta línea, todos ellos en busca de un **inhibidor de la enzima OGA**, que permite rescatar los niveles adecuados de la modificación. El primero de ellos, **PUGNAc**, es poco selectivo y no atraviesa la barrera hematoencefálica, por lo que no permite desarrollar ensayos *in vivo* (76). Estos problemas se solucionaron con los inhibidores **NAG-tiazolina (NGT)** y **Thiamet-G**, siendo éste último el más potente y estable de los dos (76). Con ellos ha sido posible realizar la mayoría de los experimentos, tanto *in vitro* como *in vivo*, que han confirmado la relación entre O-N-acetilglucosaminación, fosforilación y agregación de tau. Además, debido a su potencialidad como tratamiento, se han desarrollado numerosos ensayos con Thiamet-G en modelos animales de tauopatías y alzhéimer, obteniendo resultados interesantes. Por un lado, el **tratamiento agudo con Thiamet-G aumenta la O-N-acetilglucosaminación de tau**, reduciendo así su fosforilación (69,76). Sin embargo, el **incremento crónico de O-N-acetilglucosaminación** producido por el tratamiento continuado con Thiamet-G **no reduce la fosforilación de tau**, aunque **sí su agregación**, retrasando con ello la neurodegeneración (26). Además, el tratamiento crónico también tiene **efectos beneficiosos sobre la formación de placas amiloides** y péptidos  $\beta$ -amiloides, reduciendo ambos y **aliviando el declive cognitivo** (66). De esta forma, aunque sus efectos sobre la fosforilación de tau son controvertidos y evidencian la necesidad de más estudios, su potencial como tratamiento ha quedado demostrado. Por ello, recientemente se ha desarrollado un derivado de Thiamet-G, **MK-8719** (77), actualmente en **Fase I de ensayos clínicos** en humanos, con prometedores resultados en diversas tauopatías, pues reduce la agregación de tau y la neurodegeneración, sin que su exposición a largo plazo genere toxicidad (78).

#### 4.3. Alzhéimer y disfunción del sistema de fosforilación oxidativa

Las mitocondrias desempeñan un papel clave en el sistema nervioso, especialmente en el cerebro, donde se consume aproximadamente un 20-25% de la glucosa y el oxígeno que se introducen en el organismo. La mayor parte de éstos son destinados a la **producción de ATP mediante la fosforilación oxidativa**, pues las neuronas carecen de reservas de glucógeno (56) y depende exclusivamente del aporte de glucosa. La energía generada mediante su oxidación se emplea fundamentalmente en establecer las sinapsis, por lo que, en última instancia, es la correcta función mitocondrial la que permite la actividad nerviosa.

De hecho, existe abundante documentación sobre cómo las **alteraciones genéticas que afectan a las mitocondrias** cursan principalmente con **manifestaciones neurológicas**, debido a la alta demanda energética del tejido nervioso (79). Además, se ha asociado la neurodegeneración típica del envejecimiento con un **decaimiento progresivo de la función mitocondrial** (80). Debido a ello, en los últimos años ha adquirido relevancia la “**hipótesis de la cascada mitocondrial**”. Esta sostiene que la aparición del alzhéimer se debe a la **conjugación del fondo genético** (tanto en el DNA nuclear como mitocondrial) que porta un individuo y el **efecto del ambiente en la funcionalidad de las mitocondrias** (18). Ambos factores determinan la velocidad en que se produce el **deterioro mitocondrial** asociado con el envejecimiento, que se ve acelerado en diversas enfermedades neurodegenerativas como el alzhéimer.



Durante décadas se ha propuesto que la **deficiencia mitocondrial** es **consecuencia de la aparición de los agregados  $\beta$ -amiloides**, pues éstos resultan tóxicos para este orgánulo, al **inhibir la actividad del sistema OXPHOS** (81) y descompensar la producción de ATP y especies reactivas de oxígeno, efecto que también se ha atribuido a los ovillos neurofibrilares de tau (82). Estos últimos, además, parecen alterar la dinámica mitocondrial, al promover su fisión, probablemente por el desmantelamiento de los microtúbulos (83). En el sentido inverso, se ha comprobado que **alteraciones en el sistema OXPHOS pueden también modificar el procesado de APP**, y, con éste, la formación de placas amiloides (18). Dado que no hay consenso acerca del papel (consecuencia o causa) de las alteraciones mitocondriales en la neurodegeneración, la hipótesis de la cascada mitocondrial traslada el foco de los agregados  $\beta$ -amiloides a la **disfunción mitocondrial como agente causal del alzhéimer**, apoyándose en diversas evidencias.

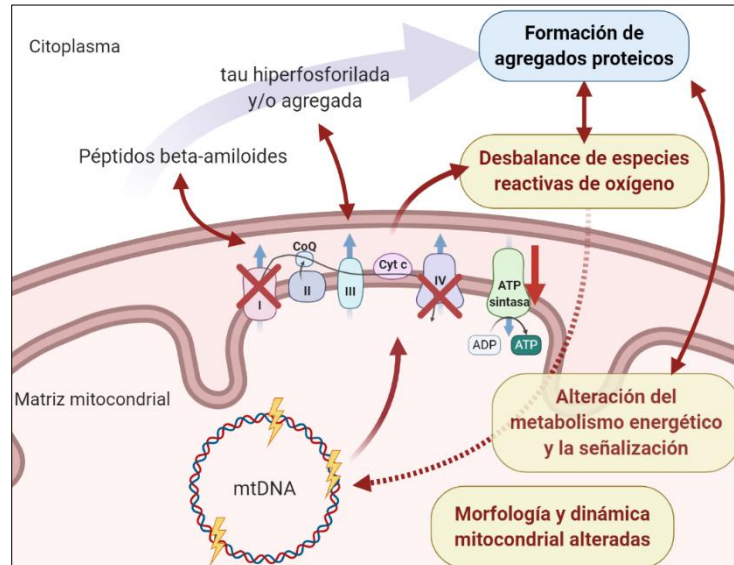
En primer lugar, es conocido que el alzhéimer esporádico tiene un **componente genético** (aunque no tan determinante como en el caso del alzhéimer familiar), pero en concreto, se ha observado una **mayor contribución del genoma materno** (84), algo congruente con que su componente genético esté asociado a las mitocondrias. Al fin y al cabo, aunque las mitocondrias tienen un origen genético doble (nuclear y mitocondrial), el DNA mitocondrial (mtDNA), que se hereda por vía materna, contribuye de forma esencial a su funcionalidad.

Por otro lado, se han detectado **anomalías mitocondriales** en buena parte de los casos de alzhéimer, tanto en individuos con la enfermedad como en modelos animales. Es de especial relevancia la **disminución de la actividad de los complejos I y IV** de la cadena de transporte electrónico (85), que viene acompañada por una menor producción de energía y una mayor producción de especies reactivas de oxígeno, todo ello **previo a la aparición de los agregados  $\beta$ -amiloides** (18,56,81). Centrándonos en el complejo IV, éste está formado por 14 subunidades, tres de las cuales (con gran importancia a nivel catalítico) se codifican en el genoma mitocondrial (80). Para estudiar cuál es la **influencia del mtDNA en su deficiencia**, se han realizado numerosos **experimentos con híbridos citoplasmáticos o cíbridos**: células que contienen el DNA nuclear de una célula (generalmente desprovista de mtDNA: células p0) y el mtDNA de otra. En estos ensayos, el mtDNA proviene de células de pacientes con alzhéimer, lo que ha permitido determinar que, **al menos en parte, la alteración viene dada por el propio genoma mitocondrial** (18), al observarse que los cíbridos replican no sólo la disminución en la actividad del complejo IV, sino también la elevación del daño oxidativo (86) y la producción de péptidos  $\beta$ -amiloides (87).

No se ha detectado un patrón de mutaciones concretas que afecten a la expresión del complejo IV, pero sí se ha observado una mayor incidencia de mutaciones puntuales y deleciones en el mtDNA frente a controles sanos (18), atribuidas a la **acumulación de daño en el DNA mitocondrial** producido por el **daño oxidativo**. De esta manera, se propone una especie de “círculo vicioso”, por el que las mutaciones en el mtDNA provocan el desbalance en el estado redox neuronal y el incremento del daño oxidativo, acelerando el declive mitocondrial y afectando a la agregación de APP y tau (82). Aunque este modelo es atractivo, hay **evidencias** en contra, como el hecho de que no se hayan detectado mutaciones producidas por daño oxidativo en aquellas personas con alzhéimer y deficiencia de complejo IV (8,80). Además, no podemos olvidar que las **especies reactivas de oxígeno son parte de un importante entramado de señalización intracelular**, permitiendo incluso que la célula active sistemas compensatorios ante su sobreproducción, como la **mitofagia** (eliminación de mitocondrias defectuosas) (80).

Por tanto, es posible que el daño oxidativo no juegue el papel que se le otorgó en un principio, aunque no puede negarse que **el desbalance redox y el daño en el mtDNA son dos factores que**

acompañan al envejecimiento y están asociado a otras enfermedades neurodegenerativas como el párkinson, la enfermedad de Huntington o incluso desórdenes como el autismo (88) o algunos casos de síndrome de Down (89). Además, aunque las alteraciones en la cadena de transporte electrónico han sido estudiadas fundamentalmente en casos de alzhéimer esporádico, en **modelos de alzhéimer familiar también** se han registrado una serie de manifestaciones anteriores al desarrollo de placas amiloides: la **disminución en la producción energética** mitocondrial, **cambios en el tráfico mitocondrial** (esencial para garantizar la distribución correcta de energía y calcio) y la modificación de **su morfología** y su **distribución** (90).



**Figura 5. Sistema OXPHOS y alzhéimer.** El daño acumulado en el mtDNA (representado con un rayo amarillo) unido a posibles mutaciones que porta el individuo pueden provocar deficiencias en el sistema OXPHOS (como las observadas en los complejos I y IV). Esto repercute sobre el metabolismo energético y la señalización celular, causa el desbalance de las especies reactivas de oxígeno (que, a su vez, pueden incrementar el daño al mtDNA, aunque esto es controvertido) y alteran la morfología y la dinámica mitocondrial. La disfunción mitocondrial favorece también la agregación de APP y tau, y estos, tanto agregados como en forma de péptidos beta-amiloides y tau hiperfosforilada, exhiben toxicidad mitocondrial, incrementando aún más el daño a este orgánulo.

Por último, cabe destacar que los **fallos a nivel mitocondrial** asociados al alzhéimer se han localizado **asimismo en células de la glía** (como los astrocitos o la microglía), que se encargan, entre otras funciones, de **regular el metabolismo energético** en el tejido, de iniciar **reacciones de inflamación** ante el daño tisular y de **eliminar los depósitos de proteínas agregadas** (91). Esto sitúa los defectos mitocondriales en el origen de la desregulación de la neuroinflamación por sobreactivación de las células gliales (17,56).

En definitiva, hay **evidencia suficiente sobre la influencia de la disfunción mitocondrial** en la aparición de la enfermedad (*Figura 5*), aunque los **mecanismos** que subyacen a esta relación siguen **sin estar descritos**.

#### 4.4. Relación entre el sistema de fosforilación oxidativa y la O-N-acetilglucosaminación y su papel en el alzhéimer

Considerados por separado, tanto la disminución de la O-N-acetilglucosaminación como los defectos mitocondriales se postulan como factores muy relevantes para el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Sin embargo, ¿pueden analizarse en conjunto?

Hay autores que han vislumbrado una **relación entre la mitocondria y la O-N-acetilglucosaminación**. Dado que OGT posee una isoforma mitocondrial (mOGT) que ha demostrado tener propiedades apoptóticas bajo determinadas circunstancias (92), se ha propuesto que un estado de hiperglucemia causado por la diabetes podría favorecer la aparición

tanto de péptidos  $\beta$ -amiloides como de daños mitocondriales, al potenciar la sobreexpresión de mOGT (40). No obstante, sus asunciones resultan contradictorias con las observaciones que se han realizado sobre el cerebro con alzhéimer hasta ahora: hay suficiente consenso sobre el estado de hipoglucemia y al analizar la expresión de OGT se ha encontrado que ésta se mantiene estable (19,21).

No obstante, la **influencia de la O-N-acetilglucosaminación sobre la funcionalidad mitocondrial** a través de mOGT ha quedado ampliamente demostrada (93). Un estudio de proteómica en cardiomiocitos de rata ha detectado que **un gran número de proteínas mitocondriales** (especialmente del sistema OXPHOS) **están O-N-acetilglucosaminadas**. Es más, el **incremento de la O-N-acetilglucosaminación** tras el tratamiento agudo con Thiamet-G **aumenta el consumo de oxígeno** por las mitocondrias y la producción de ATP (94). En cambio, el tratamiento *in vitro* de líneas celulares parece promover el efecto opuesto (95), lo que indica que los efectos de esta modificación sobre la mitocondria pueden ser muy dependientes de la “dosis” y el tiempo en que se presente. En el contexto del alzhéimer, otro estudio detalla cómo la **inhibición de la O-N-acetilglucosaminación** sobre la **ATP sintasa** por la interacción de ésta con **péptidos  $\beta$ -amiloides** provoca el **descenso en la producción de ATP** (96), proponiendo un interesante mecanismo sobre la toxicidad mitocondrial de los péptidos  $\beta$ -amiloides.

En este trabajo, por otro lado, proponemos **abordar si la relación del sistema OXPHOS con la O-N-acetilglucosaminación es bidireccional**, y la (dis)función mitocondrial puede jugar un papel relevante en la regulación de la O-N-acetilglucosaminación, especialmente en el contexto del alzhéimer. El **déficit de actividad de la citocromo c oxidasa** registrado en pacientes con alzhéimer repercute en la eficacia de la cadena de transporte electrónico por su papel central en la misma (97), causando la **disminución en la producción de energía** tanto a nivel del **sistema OXPHOS** como del **ciclo de Krebs** (56). ¿Puede la reducción en la producción de ATP contribuir a la disminución del metabolismo de glucosa? En este sentido, puede ser relevante la **relación entre la mitocondria y la resistencia a la insulina**: en células musculares y hepáticas, la **disfunción mitocondrial y sobreproducción de especies reactivas de oxígeno provocan resistencia a la insulina**, por activación de una vía también presente en neuronas (20). La posibilidad de que estos mecanismos actúen en el cerebro con alzhéimer aporta una conexión entre la disfunción del sistema OXPHOS y la reducción en la O-N-acetilglucosaminación.

Además, en modelos celulares neuronales se ha comprobado que el **aumento de las especies reactivas de oxígeno eleva de forma aguda la O-N-acetilglucosaminación**, lo que disminuye la fosforilación de tau (98). Las especies reactivas de oxígeno, **producidas fundamentalmente por la mitocondria** (8), participan en respuestas al estrés celular y permiten desencadenar mecanismos protectores, al igual que la propia O-N-acetilglucosaminación, por lo que este mecanismo podría actuar en etapas iniciales de neurodegeneración, antes de descompensarse. En un estudio similar más reciente, se ha constatado la misma relación y además se ha propuesto un posible mecanismo de acción: en respuesta al incremento en especies reactivas de oxígeno, **la ácido graso sintasa se une a OGA, inhibiéndola**, y promoviendo el incremento en la O-N-acetilglucosaminación (99). En definitiva, la mitocondria puede orquestar ciertas respuestas a estrés mediante la producción de especies reactivas de oxígeno, regulando con éstas la O-N-acetilglucosaminación.

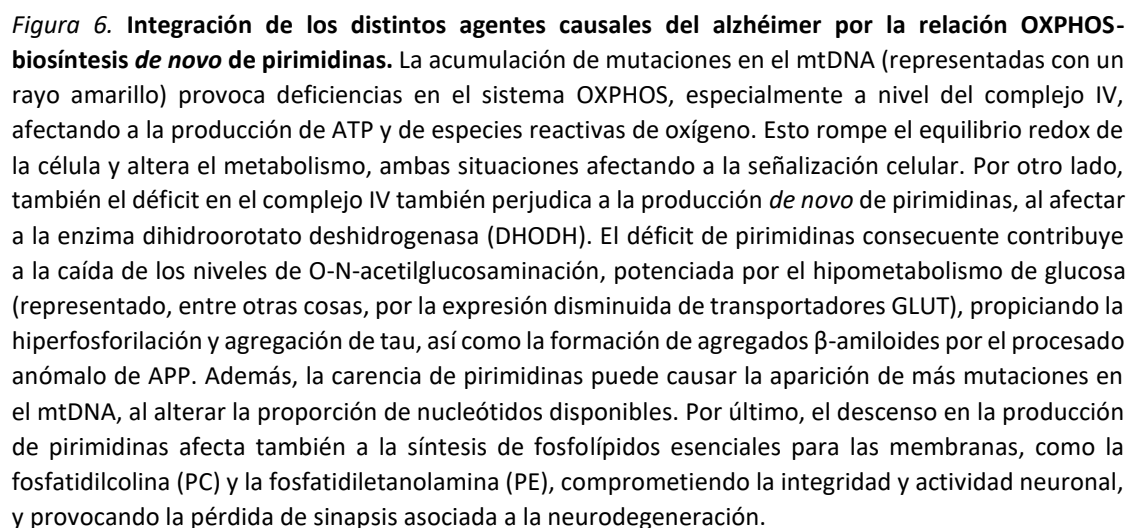
No obstante, puede que la clave de la influencia mitocondrial sobre la O-N-acetilglucosaminación se encuentre en una relación conocida desde hace tiempo: la **biosíntesis de novo de pirimidinas** (27). Tal y como se ha explicado al comienzo de este trabajo, la

**introducción de la O-N-acetilglucosamina requiere** de la participación de numerosas rutas metabólicas, entre las que se encuentra la **síntesis de bases nitrogenadas**, pues es necesaria la activación de la N-acetilglucosamina con **UDP**. Una de las enzimas requeridas en la ruta de biosíntesis *de novo* de pirimidinas, la **dihidroorotato deshidrogenasa (DHODH)**, está **acoplada a la cadena respiratoria mitocondrial**. Esta flavoproteína localizada en la **membrana interna mitocondrial** transforma el dihidroorotato en orotato, que posteriormente dará lugar a **UMP**, y cede electrones a la cadena de transporte electrónico mediante la **ubiquinona**, para regenerar el FAD que utiliza como cofactor (28,100). De esta manera, su **actividad está irremediablemente ligada** a la eficiencia del transporte electrónico, y, en especial, de **los complejos III y IV**. De hecho, una **actividad disminuida del sistema OXPHOS**, tanto por deficiencia de oxígeno como por el uso de **inhibidores** específicos de los complejos III y IV, **disminuye la producción de novo de UMP**, y, por tanto, de **pirimidinas** (101).

Aunque esta ruta es especialmente activa en células en división, también se ha detectado en el cerebro adulto (102,103), particularmente en regiones típicamente afectadas por el alzhéimer. De esta manera, la **deficiencia mitocondrial** asociada al alzhéimer puede repercutir en la **producción de pirimidinas** y provocar los **niveles disminuidos de O-N-acetilglucosaminación**, con todos los efectos sobre tau y APP que se han presentado. Por otro lado, un déficit de pirimidinas perjudica de manera esencial a la **síntesis de DNA**, lo que puede ligarse a los **daños** encontrados en el **mtDNA** en pacientes de alzhéimer, que no responden a mutaciones producidas por daño oxidativo, sino que son mayoritariamente errores de replicación (8), concordantes con la alteración del pool de nucleótidos disponibles que causaría la carencia de pirimidinas (101). Además, debido a su participación en la **producción de ciertos fosfolípidos de membrana**, como fosfatidilcolina y fosfatidiletanolamina, predominantes en neuronas, el déficit de pirimidinas puede afectar a la **integridad y funcionalidad de la membrana neuronal** (27,101), comprometiendo la actividad sináptica, gravemente reducida en el alzhéimer (*Figura 6*).

Apoyando esta hipótesis, se ha detectado que la **disfunción del sistema OXPHOS** propia del alzhéimer **correlaciona con la disminución de la O-N-acetilglucosaminación** (21), aunque no se ha podido demostrar si la mitocondria actúa como causa de ésta. No obstante, un estudio reciente ha observado la alteración en la **expresión de genes involucrados en la biosíntesis de novo de pirimidinas** (entre ellos DHODH) y en las rutas de reciclaje de nucleótidos **en pacientes con alzhéimer esporádico** que muestran también una **disminución** en la expresión de ciertos componentes del **sistema OXPHOS** (102).

En base a estas evidencias, se puede proponer un abordaje terapéutico: la **administración de uridina** (o precursores). Ésta **permitiría rescatar las carencias asociadas a la disfunción mitocondrial del alzhéimer causadas por un déficit de pirimidinas** y que tienen consecuencias a diversos niveles sobre la viabilidad neuronal, como los niveles de O-N-acetilglucosaminación, que ya han demostrado su potencial neuroprotector al emplearlos como diana farmacológica. De hecho, estudios en modelos de diabetes han demostrado que la **administración de uridina** en el músculo e hígado **provoca un incremento de la O-N-acetilglucosaminación** (104,105). En esta línea, un profármaco de uridina ya ha sido ensayado para tratar tanto para el alzhéimer como para otra tauopatía, la enfermedad de Huntington (106), precisamente porque ambas cursan con alteraciones mitocondriales que pueden provocar un déficit en la biosíntesis de pirimidinas. En ambos casos se han obtenido resultados muy prometedores en modelos *in vivo*,



21

deficiencia de pirimidinas (107), oponiéndose a numerosos estudios que sí han detectado esta deficiencia.

A pesar de la controversia, las combinaciones de nutrientes que contienen **uridina** y fosfolípidos entre sus componentes han **demostrado disminuir la pérdida sináptica y mejorar las capacidades cognitivas en el alzhéimer** (108,109). Por lo tanto, mientras se continúan investigando las implicaciones de las deficiencias mitocondriales en la aparición del alzhéimer, la **uridina se postula como un potencial tratamiento**, que además puede tener aplicación en otras tauopatías.

## 5. Conclusiones

Esta revisión bibliográfica ha permitido alcanzar las siguientes conclusiones:

- Hay evidencias suficientes sobre el papel que juegan tanto la disminución de la O-N-acetilglucosaminación como la disfunción mitocondrial en la fisiopatología del alzhéimer esporádico.
- Aunque requiere de más estudio, es posible establecer una relación entre ambas alteraciones por medio de distintos mecanismos.
- El más relevante de estos mecanismos es la dependencia de la ruta de biosíntesis *de novo* de pirimidinas con el sistema OXPHOS y su conexión con la O-N-acetilglucosaminación.
- Es necesario potenciar las investigaciones en esta línea, a fin de comprobar el potencial terapéutico de la uridina para el tratamiento del alzhéimer esporádico.

### CONCLUSIONS

This bibliographical review has allowed us to reach the following conclusions:

- There is enough evidence on the role that both diminished O-GlcNAcylation and mitochondrial dysfunction play in sporadic AD physiopathology.
- Although it requires more research, it is possible to establish a relationship between both alterations, through different mechanisms.
- The most relevant of these mechanisms is the dependence of the *de novo* pyrimidine biosynthesis pathway on the OXPHOS system and its connection with O-GlcNAcylation.
- It is necessary to strengthen research on this line, in order to verify the therapeutic potential of uridine to treat sporadic AD.

## Bibliografia

1. OMIM. Alzheimer Disease [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.omim.org/entry/104300>
2. Stelzmann RA, Norman Schnitzlein H, Reed Murtagh F. An english translation of alzheimer's 1907 paper, "über eine eigenartige erkankung der hirnrinde." Clin Anat. 1995;8(6):429–31.
3. Tanvir Kabir M, Sahab Uddin M, Al Mamun A, Jeandet P, Aleya L, Mansouri RA, et al. Combination drug therapy for the management of alzheimer's disease. Int J Mol Sci. 2020;21(9).
4. Orphanet. Early-onset autosomal dominant Alzheimer disease [Internet]. [cited 2020 Apr 14]. Available from: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=EN&Expert=1020](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=1020)
5. Andrews SJ, Fulton-Howard B, Goate A. Interpretation of risk loci from genome-wide association studies of Alzheimer's disease. Lancet Neurol [Internet]. 2020;19(4):326–35. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30435-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30435-1)
6. Verghese PB, Castellano JM, Holtzman DM. Apolipoprotein E in Alzheimer's disease and other neurological disorders. Lancet Neurol [Internet]. 2011;10(3):241–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70325-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70325-2)
7. Hane FT, Lee BY, Leonenko Z. Recent Progress in Alzheimer's Disease Research, Part 1: Pathology. J Alzheimer's Dis. 2017;57(1):1–28.
8. Nissanka N, Moraes CT. Mitochondrial DNA damage and reactive oxygen species in neurodegenerative disease. FEBS Lett [Internet]. 2018 Mar;592(5):728–42. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/1873-3468.12956>
9. Jaunmuktane Z, Mead S, Ellis M, Wadsworth JDF, Nicoll AJ, Kenny J, et al. Evidence for human transmission of amyloid-β pathology and cerebral amyloid angiopathy. Nature [Internet]. 2015 Sep 9;525(7568):247–50. Available from: <http://www.nature.com/articles/nature15369>
10. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. Eur J Neurol. 2018;25(1):59–70.
11. Götz J, Halliday G, Nisbet RM. Molecular Pathogenesis of the Tauopathies. Annu Rev Pathol Mech Dis. 2019;14(1):239–61.
12. Wang Y, Mandelkow E. Tau in physiology and pathology. Nat Rev Neurosci. 2016;17(1):5–21.
13. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. Int J Nanomedicine [Internet]. 2019 Jul;Volume 14:5541–54. Available from: <https://www.dovepress.com/alzheimer's-disease-pathogenesis-diagnostics-and-therapeutics-peer-reviewed-article-IJN>
14. Alonso A del, Li B, Grundke-Iqbal I, Iqbal K. Mechanism of Tau-Induced Neurodegeneration in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. Curr Alzheimer Res. 2008;5(4):375–84.
15. Yana MH, Wang X, Zhu X. Mitochondrial defects and oxidative stress in Alzheimer disease and Parkinson disease. Free Radic Biol Med [Internet]. 2013;62:90–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2012.11.014>
16. Kovacs GG. Tauopathies. Handb Clin Neurol. 2018;145:355–68.
17. Calsolaro V, Edison P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: Current evidence and future directions. Alzheimer's Dement [Internet]. 2016;12(6):719–32. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.010>
18. R. Swerdlow, J. Burns and SK. The AD mitochondrial cascade hypothesis. J Alzheimers Dis. 2010;20(Suppl 2):265–79.
19. Wani WY, Chatham JC, Darley-Usmar V, McMahon LL, Zhang J. O-GlcNAcylation and neurodegeneration. Brain Res Bull. 2017;133:80–7.
20. Moreira PI. Sweet Mitochondria: A Shortcut to Alzheimer's Disease. J Alzheimer's Dis. 2018;62(3):1391–401.
21. Pinho TS, Correia SC, Perry G, Ambrósio AF, Moreira PI. Diminished O-GlcNAcylation in Alzheimer's disease is strongly correlated with mitochondrial anomalies. Biochim Biophys Acta



- Mol Basis Dis. 2019;1865(8):2048–59.
22. Hart GW. Nutrient regulation of signaling and transcription. *J Biol Chem*. 2019;294(7):2211–31.
  23. Butkinaree C, Park K, Hart GW. O-linked  $\beta$ -N-acetylglucosamine (O-GlcNAc): Extensive crosstalk with phosphorylation to regulate signaling and transcription in response to nutrients and stress. *Biochim Biophys Acta - Gen Subj* [Internet]. 2010 Feb;1800(2):96–106. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304416509002086>
  24. Nie H, Yi W. O-GlcNAcylation, a sweet link to the pathology of diseases. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2019;20(5):437–48.
  25. Ma X, Li H, He Y, Hao J. The emerging link between O-GlcNAcylation and neurological disorders. *Cell Mol Life Sci*. 2017;74(20):3667–86.
  26. Yuzwa SA, Shan X, MacAuley MS, Clark T, Skorobogatto Y, Vosseller K, et al. Increasing O-GlcNAc slows neurodegeneration and stabilizes tau against aggregation. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2012;8(4):393–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nchembio.797>
  27. Pesini A, Iglesias E, Garrido N, Bayona-Bafaluy MP, Montoya J, Ruiz-Pesini E. OXPHOS, Pyrimidine Nucleotides, and Alzheimer's Disease: A Pharmacogenomics Approach. *J Alzheimer's Dis*. 2014;42(1):87–96.
  28. Löffler M, Carrey EA, Knecht W. The pathway to pyrimidines: The essential focus on dihydroorotate dehydrogenase, the mitochondrial enzyme coupled to the respiratory chain. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids* [Internet]. 2020;0(0):1–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/15257770.2020.1723625>
  29. Saydoff JA, Olariu A, Sheng J, Hu Z, Li Q, Garcia R, et al. Uridine prodrug improves memory in Tg2576 and TAPP mice and reduces pathological factors associated with Alzheimer's disease in related models. *J Alzheimer's Dis*. 2013;36(4):637–57.
  30. Pekkurnaz G, Trinidad JC, Wang X, Kong D, Schwarz TL. Glucose regulates mitochondrial motility via Milton modification by O-GlcNAc transferase. *Cell* [Internet]. 2014;158(1):54–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2014.06.007>
  31. Stram AR, Payne RM. Post-translational modifications in mitochondria: protein signaling in the powerhouse. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73(21):4063–73.
  32. GenBank. OGT [Internet]. [cited 2020 May 10]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/8473>
  33. UniProtKB. OGT [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/O15294>
  34. Ensembl. OGT [Internet]. [cited 2020 May 14]. Available from: [http://ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000147162;r=X:71533104-71575892](http://ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000147162;r=X:71533104-71575892)
  35. GenBank. OGA (O-GlcNAcase) [Internet]. [cited 2020 May 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/10724>
  36. UniProtKB. OGA [Internet]. [cited 2020 Apr 29]. Available from: <https://www.uniprot.org/uniprot/O60502>
  37. Ensembl. OGA [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: [http://www.ensembl.org/Homo\\_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000198408;r=10:101784443-101818465](http://www.ensembl.org/Homo_sapiens/Gene/Summary?db=core;g=ENSG00000198408;r=10:101784443-101818465)
  38. Ma J, Hart GW. O-GlcNAc profiling: From proteins to proteomes. *Clin Proteomics*. 2014;11(1):1–16.
  39. Nagel AK, Ball LE. Intracellular protein O-GlcNAc modification integrates nutrient status with transcriptional and metabolic regulation [Internet]. 1st ed. Vol. 126, *Advances in Cancer Research*. Elsevier Inc.; 2015. 137–166 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.acr.2014.12.003>
  40. Lozano L, Lara-Lemus R, Zenteno E, Alvarado-Vásquez N. The mitochondrial O-linked N-acetylglucosamine transferase (mOGT) in the diabetic patient could be the initial trigger to develop Alzheimer disease. *Exp Gerontol* [Internet]. 2014;58:198–202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.exger.2014.08.008>
  41. Akan I, Olivier-Van Stichelen S, Bond MR, Hanover JA. Nutrient-driven O -GlcNAc in proteostasis and neurodegeneration. *J Neurochem* [Internet]. 2018 Jan;144(1):7–34. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jnc.14242>



42. Zhang F, Su K, Yang X, Bowe DB, Paterson AJ, Kudlow JE. O-GlcNAc modification is an endogenous inhibitor of the proteasome. *Cell*. 2003;115(6):715–25.
43. Yang X, Ongusaha PP, Miles PD, Havstad JC, Zhang F, So WV, et al. Phosphoinositide signalling links O-GlcNAc transferase to insulin resistance. *Nature*. 2008;451(7181):964–9.
44. Qian K, Wang S, Fu M, Zhou J, Singh JP, Li MD, et al. Transcriptional regulation of O-GlcNAc homeostasis is disrupted in pancreatic cancer. *J Biol Chem*. 2018;293(36):13989–4000.
45. GTExPortal. Gene Expression for OGT [Internet]. [cited 2020 May 15]. Available from: <https://www.gtportal.org/home/gene/OGT>
46. GTExPortal. Gene expression for MGEA5 [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.gtportal.org/home/gene/ENSG00000198408>
47. Expression Atlas. A Multiregional Proteomic Survey of the Postnatal Human Brain [Internet]. [cited 2020 Apr 3]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-PROT-30/Results?geneQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22OGA%22%7D%5D>
48. Expression Atlas. A deep proteome and transcriptome abundance atlas of 29 healthy human tissues [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-PROT-29/Results?geneQuery=%5B%7B%22value%22%3A%22ensg00000198408%22%7D%5D>
49. Hart GW, Slawson C, Ramirez-Correa G, Lagerlof O. Cross Talk Between O-GlcNAcylation and Phosphorylation: Roles in Signaling, Transcription, and Chronic Disease. *Annu Rev Biochem*. 2011;80(1):825–58.
50. Zhang Z, Tan EP, VandenHull NJ, Peterson KR, Slawson C. O-GlcNAcase expression is sensitive to changes in O-GlcNAc homeostasis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014;5(DEC):1–8.
51. BioGrid. MGEA5 (OGA) interactions [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://thebiogrid.org/115948/summary/homo-sapiens/mgea5.html>
52. STRING. OGA interactions [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://string-db.org/cgi/network.pl?taskId=KMbUt9HJbmGJ>
53. Bond MR, Hanover JA. A little sugar goes a long way: The cell biology of O-GlcNAc. *J Cell Biol*. 2015;208(7):869–80.
54. Phosphosite. Protein O-GlcNAcase human [Internet]. [cited 2020 May 4]. Available from: <https://www.phosphosite.org/proteinAction?id=6174&showAllSites=true>
55. Šerý O, Povová J, Míšek I, Pešák L, Janout V. Molecular mechanisms of neuropathological changes in Alzheimer's disease: A review. *Folia Neuropathol*. 2013;51(1):1–9.
56. Yin F, Sancheti H, Patil I, Cadenas E. Energy metabolism and inflammation in brain aging and Alzheimer's disease. *Free Radic Biol Med* [Internet]. 2016;100:108–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2016.04.200>
57. Pinho TS, Verde DM, Correia SC, Cardoso SM, Moreira PI. O-GlcNAcylation and neuronal energy status: Implications for Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev* [Internet]. 2018;46:32–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.05.003>
58. Chen Z, Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: Implications for diagnostic and therapeutic strategies. *Prog Neurobiol* [Internet]. 2013;108:21–43. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.06.004>
59. Fülöp N, Feng W, Xing D, He K, Nöt LG, Brocks CA, et al. Aging leads to increased levels of protein O-linked N-acetylglucosamine in heart, aorta, brain and skeletal muscle in Brown-Norway rats. *Biogerontology* [Internet]. 2008 Jun 1;9(3):139. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2688697/pdf/nihms-110443.pdf>
60. Vosseller K. Proteomics of Alzheimer's disease: Unveiling protein dysregulation in complex neuronal systems. *Proteomics - Clin Appl*. 2007;1(11):1351–61.
61. Tramutola A, Sharma N, Barone E, Lanzillotta C, Castellani A, Iavarone F, et al.

- Proteomic identification of altered protein O-GlcNAcylation in a triple transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2018;1864(10):3309–21.
62. Förster S, Welleford AS, Triplett JC, Sultana R, Schmitz B, Butterfield DA. Increased O-GlcNAc levels correlate with decreased O-GlcNAcase levels in Alzheimer disease brain. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2014 Sep;1842(9):1333–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0925443914001422>
  63. Griffith LS, Schmitz B. O-Linked N-Acetylglucosamine Is Upregulated in Alzheimer Brains. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1995 Aug;213(2):424–31. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X85721493>
  64. Expression Atlas. Microarray analysis of six brain areas from Alzheimers disease patients and normal individuals [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-GEOD-5281/Results?specific=true&geneQuery=%255B%257B%2522value%2522%253A%2522OGA%2522%257D%255D&filterFactors=%257B%2522INDIVIDUAL%2522%253A%255B%2522PC%2520Control%25202%2522%252C%2522PC%2520Control%252013%2522%252>
  65. Expression Atlas. Proteomic Atlas of the Human Brain in Alzheimer's Disease [Internet]. [cited 2020 May 3]. Available from: [https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-PROT-31/Results?geneQuery=%255B%257B%2522value%2522%253A%2522ensg00000198408%2522%257D%255D&filterFactors=%257B%2522DISEASE%2522%253A%255B%2522Alzheimer%2520Cu0027s+disease%2522%255D%2522DISEASE\\_STAGING%2522%253A%255B%2522early+braak+stage%2522%255D%257D](https://www.ebi.ac.uk/gxa/experiments/E-PROT-31/Results?geneQuery=%255B%257B%2522value%2522%253A%2522ensg00000198408%2522%257D%255D&filterFactors=%257B%2522DISEASE%2522%253A%255B%2522Alzheimer%2520Cu0027s+disease%2522%255D%2522DISEASE_STAGING%2522%253A%255B%2522early+braak+stage%2522%255D%257D)
  66. Gong CX, Liu F, Iqbal K. O-GlcNAcylation: A regulator of tau pathology and neurodegeneration. *Alzheimer's Dement* [Internet]. 2016;12(10):1078–89. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jalz.2016.02.011>
  67. Yuzwa SA, Yadav AK, Skorobogatko Y, Clark T, Vosseller K, Vocadlo DJ. Mapping O-GlcNAc modification sites on tau and generation of a site-specific O-GlcNAc tau antibody. *Amino Acids.* 2011;40(3):857–68.
  68. Smet-Nocca C, Broncel M, Wieruszeski JM, Tokarski C, Hanouille X, Leroy A, et al. Identification of O-GlcNAc sites within peptides of the Tau protein and their impact on phosphorylation. *Mol Biosyst.* 2011;7(5):1420–9.
  69. Fischer PM. Turning down tau phosphorylation. *Nat Chem Biol.* 2008;4(8):448–9.
  70. Zhu Y, Shan X, Yuzwa SA, Vocadlo DJ. The emerging link between O-GlcNAc and Alzheimer disease. *J Biol Chem.* 2014;289(50):34472–81.
  71. Liu F, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Hart GW, Gong CX. O-GlcNAcylation regulates phosphorylation of tau: A mechanism involved in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(29):10804–9.
  72. Arendt T, Stieler J, Strijkstra AM, Hut RA, Rüdiger J, Van der Zee EA, et al. Reversible paired helical filament-like phosphorylation of tau is an adaptive process associated with neuronal plasticity in hibernating animals. *J Neurosci.* 2003;23(18):6972–81.
  73. Planel E, Richter KEG, Nolan CE, Finley JE, Liu L, Wen Y, et al. Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci.* 2007;27(12):3090–7.
  74. Sawaya MR, Sambashivan S, Nelson R, Ivanova MI, Sievers SA, Apostol MI, et al. Atomic structures of amyloid cross- $\beta$  spines reveal varied steric zippers. *Vol. 447, Nature.* 2007. p. 453–7.
  75. Lim S, Haque MM, Nam G, Ryoo N, Rhim H, Kim YK. Monitoring of intracellular tau aggregation regulated by OGA/OGT inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2015;16(9):20212–24.
  76. Yuzwa SA, Macauley MS, Heinonen JE, Shan X, Dennis RJ, He Y, et al. A potent mechanism-inspired O-GlcNAcase inhibitor that blocks phosphorylation of tau in vivo. *Nat Chem Biol.* 2008;4(8):483–90.
  77. Selnick HG, Hess JF, Tang C, Liu K, Schachter JB, Ballard JE, et al. Discovery of MK-8719, a Potent O-GlcNAcase Inhibitor as a Potential Treatment for Tauopathies. *J Med Chem.* 2019;62(22):10062–97.
  78. Wang X, Li W, Marcus J, Pearson M, Song L, Smith K, et al. MK-8719, a novel and

- selective O-GlcNAcase inhibitor that reduces the formation of pathological tau and ameliorates neurodegeneration in a mouse model of tauopathy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2020;jpet.120.266122.
79. Montoya Villarroja J. Del genoma mitocondrial a la enfermedad. Primera ed. Prensas Universitarias de Zaragoza; 2010. 79 p.
  80. Koopman WJH, Distelmaier F, Smeitink JAM, Willems PHGM. OXPHOS mutations and neurodegeneration. *EMBO J* [Internet]. 2013;32(1):9–29. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/emboj.2012.300>
  81. Hroudová J, Singh N, Fišar Z. Mitochondrial dysfunctions in neurodegenerative diseases: Relevance to alzheimer's disease. *Biomed Res Int*. 2014;2014.
  82. Eckert A, Schulz KL, Rhein V, Götz J. Convergence of amyloid- $\beta$  and tau pathologies on mitochondria in vivo. Vol. 41, *Molecular Neurobiology*. 2010. p. 107–14.
  83. Beharry C, Cohen LS, Di J, Ibrahim K, Briffa-Mirabella S, Alonso ADC. Tau-induced neurodegeneration: Mechanisms and targets. *Neurosci Bull*. 2014;30(2):346–58.
  84. Edland SD, Silverman JM, Peskind ER, Tsuang D, Wijsman E, Morris JC. Increased risk of dementia in mothers of Alzheimer's disease cases: Evidence for maternal inheritance. *Neurology* [Internet]. 1996 Jul 1;47(1):254–6. Available from: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.47.1.254>
  85. Mutisya EM, Bowling AC, Beal MF. Cortical Cytochrome Oxidase Activity Is Reduced in Alzheimer's Disease. *J Neurochem*. 1994;63(6):2179–84.
  86. Swerdlow RH. Mitochondria in cybrids containing mtDNA from persons with mitochondriopathies. *J Neurosci Res* [Internet]. 2007 Nov 15;85(15):3416–28. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jnr.21167>
  87. Khan SM, Cassarino DS, Abramova NN, Keeney PM, Borland MK, Trimmer PA, et al. Alzheimer's disease cybrids replicate  $\beta$ -amyloid abnormalities through cell death pathways. Vol. 48, *Annals of Neurology*. 2000. p. 148–55.
  88. Pei L, Wallace DC. Mitochondrial Etiology of Neuropsychiatric Disorders. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2018;83(9):722–30. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.11.018>
  89. Arbuzova S, Hutchin T, Cuckle H. Mitochondrial dysfunction and Down's syndrome. *BioEssays*. 2002;24(8):681–4.
  90. Trushina E, Nemutlu E, Zhang S, Christensen T, Camp J, Mesa J, et al. Defects in Mitochondrial Dynamics and Metabolomic Signatures of Evolving Energetic Stress in Mouse Models of Familial Alzheimer's Disease. Finkelstein DI, editor. *PLoS One* [Internet]. 2012 Feb 29;7(2):e32737. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0032737>
  91. McAvoy K, Kawamata H. Glial mitochondrial function and dysfunction in health and neurodegeneration. *Mol Cell Neurosci* [Internet]. 2019;101:103417. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2019.103417>
  92. Shin SH, Love DC, Hanover JA. Elevated O-GlcNAc-dependent signaling through inducible mOGT expression selectively triggers apoptosis. *Amino Acids*. 2011;40(3):885–93.
  93. Zhao L, Feng Z, Yang X, Liu J. The regulatory roles of O -GlcNAcylation in mitochondrial homeostasis and metabolic syndrome. *Free Radic Res* [Internet]. 2016 Oct 2;50(10):1080–8. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10715762.2016.1239017>
  94. Ma J, Liu T, Wei A-C, Banerjee P, O'Rourke B, Hart GW. O-GlcNAc Profiling Identifies Widespread O-Linked  $\beta$ -N -Acetylglucosamine Modification (O-GlcNAcylation) in Oxidative Phosphorylation System Regulating Cardiac Mitochondrial Function. *J Biol Chem* [Internet]. 2015 Dec 4;290(49):29141–53. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M115.691741>
  95. Wright JN, Benavides GA, Johnson MS, Wani W, Ouyang X, Zou L, et al. Acute increases in O-glcNAc indirectly impair mitochondrial bioenergetics through dysregulation of lonp1-mediated mitochondrial protein complex turnover. *Am J Physiol - Cell Physiol*. 2019;316(6):C862–75.
  96. Cha M-Y, Cho HJ, Kim C, Jung YO, Kang MJ, Murray ME, et al. Mitochondrial ATP synthase activity is impaired by suppressed O -

- GlcNAcylation in Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet* [Internet]. 2015 Nov 15;24(22):6492–504. Available from: <https://academic.oup.com/hmg/article-lookup/doi/10.1093/hmg/ddv358>
97. Arnold S. The power of life-Cytochrome c oxidase takes center stage in metabolic control, cell signalling and survival. *Mitochondrion* [Internet]. 2012;12(1):46–56. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mito.2011.05.003>
  98. Kátaí E, Pál J, Poór VS, Purewal R, Miseta A, Nagy T. Oxidative stress induces transient O-GlcNAc elevation and tau dephosphorylation in SH-SY5Y cells. *J Cell Mol Med*. 2016;20(12):2269–77.
  99. Groves JA, Maduka AO, O'Meally RN, Cole RN, Zachara NE. Fatty acid synthase inhibits the O-GlcNAcase during oxidative stress. *J Biol Chem*. 2017;292(16):6493–511.
  100. Olgun A, Akman S. Mitochondrial DNA-deficient models and aging. *Ann N Y Acad Sci*. 2007;1100:241–5.
  101. Desler C, Lillenes MS, Tønjum T, Rasmussen LJ. The Role of Mitochondrial Dysfunction in the Progression of Alzheimer's Disease. *Curr Med Chem*. 2017;25(40):5578–87.
  102. Pesini A, Iglesias E, Bayona-Bafaluy MP, Garrido-Pérez N, Meade P, Gaudó P, et al. Brain pyrimidine nucleotide synthesis and Alzheimer disease. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(19):8433–62.
  103. Schaefer CM, Schäfer MKH, Löffler M. Region-specific distribution of dihydroorotate dehydrogenase in the rat central nervous system points to pyrimidine de novo synthesis in neurons. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2010;29(4–6):476–81.
  104. Urasaki Y, Pizzorno G, Le TT. Chronic Uridine Administration Induces Fatty Liver and Pre-Diabetic Conditions in Mice. *PLoS One*. 2016;11(1):1–12.
  105. Zhang Y, Guo S, Xie C, Fang J. Uridine Metabolism and Its Role in Glucose, Lipid, and Amino Acid Homeostasis. *Biomed Res Int*. 2020;2020:1–7.
  106. Saydoff JA, Garcia RAG, Browne SE, Liu L, Sheng J, Brenneman D, et al. Oral uridine pro-drug PN401 is neuroprotective in the R6/2 and N171-82Q mouse models of Huntington's disease. *Neurobiol Dis*. 2006;24(3):455–65.
  107. Garcia RAG, Liu L, Hu Z, Gonzalez A, Von Borstel RW, Saydoff JA. Severe cytochrome c oxidase inhibition in vivo does not induce a pyrimidine deficiency; neuroprotective action of oral uridine prodrug PN401 requires supraphysiological levels of uridine. *Brain Res*. 2005;1066(1–2):164–71.
  108. Van Wijk N, Broersen LM, De Wilde MC, Hageman RJJ, Groenendijk M, Sijben JWC, et al. Targeting synaptic dysfunction in Alzheimer's disease by administering a specific nutrient combination. *J Alzheimer's Dis*. 2014;38(3):459–79.
  109. Ritchie CW, Bajwa J, Coleman G, Hope K, Jones RW, Lawton M, et al. Souvenaid®: A new approach to management of early Alzheimer's disease. *J Nutr Heal Aging*. 2014;18(3):291–9.

## Anexo I: abreviaturas

A continuación, se desglosan las abreviaturas y los símbolos de genes o proteínas empleados a lo largo del texto, por orden alfabético. Su traducción al español, si corresponde, se sitúa entre paréntesis.

**AD:** Alzheimer's Disease (enfermedad de Alzheimer)

**Akt:** Proteína quinasa B

**APOE:** apolipoproteína E

**APP ó AβPP:** amyloid precursor protein (proteína precursora amiloide o amiloidea) ó proteína precursora β amiloide

**ATP:** adenosín trifosfato

**DFT:** demencia frontotemporal

**DHODH:** dihidroorotato deshidrogenasa

**DNA:** ácido desoxirribunucleico

**FAD:** flavín adenín dinucleótido

**GlcNAc:** N-acetilglucosamina

**GLUT1/3:** GLUcose Transporter 1/3 (transportador de glucosa 1/3)

**GWAS:** Genome Wide Association Studies (estudios de asociación del genoma completo)

**JAK/STAT:** Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (Quinasa Janus/Transductor de Señal y Activador de la Transcripción)

**MAPK:** Mitogen-Activated Protein Kinase (Proteína quinasa activada por mitógeno)

**MAPT:** Microtubule-Associated Protein Tau (proteína tau asociada a microtúbulos)

**MAST1:** Microtubule Associated Serine/Threonine kinase 1 (serina/treonina-proteína quinasa 1 asociada a microtúbulos)

**MGEA5:** Meningioma Expressed Antigen 5 (antígeno 5 expresado en meningioma)

**mOGT:** OGT mitochondrial

**mtDNA:** DNA mitochondrial

**NGT (NAG-tiazolina):** N-acetilglucosamina tiazolina

**OGA:** Protein O-GlcNAcase (O-N-acetilglucosaminasa)

**O-GlcNAc:** O-N-acetilglucosamina

**O-GlcNAcylation:** O-N-acetilglucosaminación

**OGT:** Protein O-GlcNAc transferase (O-N-acetilglucosamina transferasa)

**OXPHOS:** OXidative PHOSphorilation (fosforilación oxidativa)

**PC:** fosfatidilcolina

**PE:** fosfatidiletanolamina

**PHF:** Paired Helical Filaments (filamentos helicoidales pareados)

**PI3K:** fosfoinositol 3-quinasa

**PP1:** proteína fosfatasa 1

**PPAR γ:** receptor gamma activado por proliferador de peroxisomas

**PSEN1:** presenilin 1 (presenilina 1)

**PSEN2:** presenilin 2 (presenilina 2)

**PUGNAc:** O-(2-Acetamido-2-deoxy-D-glucopyranosylidenamino) N-phenylcarbamate

**Ser:** Serina

**SNPs:** Single Nucleotide Polimorfisms (polimorfismos de un único nucleótido)

**Thr:** Treonina

**UDP:** uridina difosfato

**UDP-GlcNAc:** uridina difosfato-N-acetilglucosamina

**UMP:** uridina monofosfato